

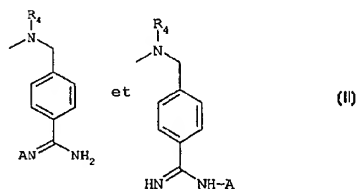
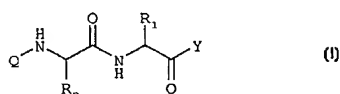


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07K 5/06</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/58346</b>
			(43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00696 (22) Date de dépôt international: 21 mars 2000 (21.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03933                      30 mars 1999 (30.03.99)                      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALCOUFFE, Chantal [FR/FR]; 15, avenue du Bois Tardieu, F-92140 Clamart (FR). BELLEVERGUE, Patrice [FR/FR]; 38, rue Chevert, F-75007 Paris (FR). DELLAC, Geneviève [FR/FR]; 154, rue Lavoisier, F-91420 Morangis (FR). LATHAM, Christo- pher [GB/FR]; 4, rue de Châtillon, F-75014 Paris (FR). MARTIN, Valérie [FR/FR]; 3, Promenade du Parc, F-94800 Villejuif (FR). MASSON, Christine [FR/FR]; 29, rue Alfred Nomblot, F-92430 Bourg La Reine (FR). MCCORT, Gary [FR/FR]; 5, rue Dupont des Loges, F-75007 Paris (FR). (74) Mandataire:                      THOURET-LEMAITRE,                      Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: N-SULFONYL-DIPEPTIDE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPY

(54) Titre: DERIVES DE N-SULFONYL-DIPEPTIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



## (57) Abstract

The present invention relates to compounds of general formula (I) wherein R<sub>1</sub> represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alkyl group which can be substituted or a cycloalkyl or cycloalkylalkyl group or a (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sub>3</sub> group, R<sub>2</sub> represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alkyl group which can be substituted or a cycloalkyl or cycloalkylalkyl group or a phenyl, benzyl or 2-phenylethyl group which can be substituted on the phenyl group or a carbocyclic or heterocyclic group, Y is represented by the two tautomeric forms of formula (II) wherein R<sub>4</sub> represents a hydrogen atom or a methyl group and Q represents an R<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>- group wherein R<sub>5</sub> represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl group or a cycloalkylalkyl group or a benzyl group which can be substituted. The invention also relates to methods for the production and use thereof in therapy.

### (57) Abrégé

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle, R<sub>1</sub> représente soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alkyle pouvant être substitué, soit un groupe cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, soit un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> représente soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alkyle pouvant être substitué, soit un groupe cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle, pouvant être substitué sur le groupe phényle soit un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, Y est représenté par les deux formes tautomères de formule (II) où R<sub>4</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, et Q représente un groupe R<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-, où R<sub>5</sub> représente soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, soit un groupe cycloalkylalkyle, soit un groupe benzyle, pouvant être substitué. Procédés de préparation et application en thérapeutique.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

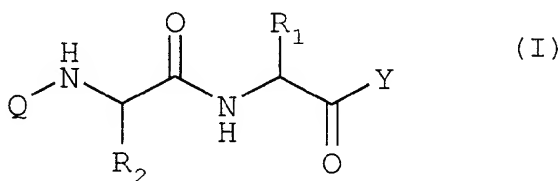
DERIVES DE N-SULFONYL-DIPEPTIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés

- 5 N-sulfonyl-dipeptides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

10



15 dans laquelle,

R<sub>1</sub> représente

soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle pouvant être substitué par un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle,

20 soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sub>3</sub> où R<sub>3</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et X représente un atome de soufre ou d'oxygène,

25

R<sub>2</sub> représente

soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle pouvant être substitué par un groupe amino, un groupe -COOH, un groupe hydroxyle ou un groupe trifluorométhyle,

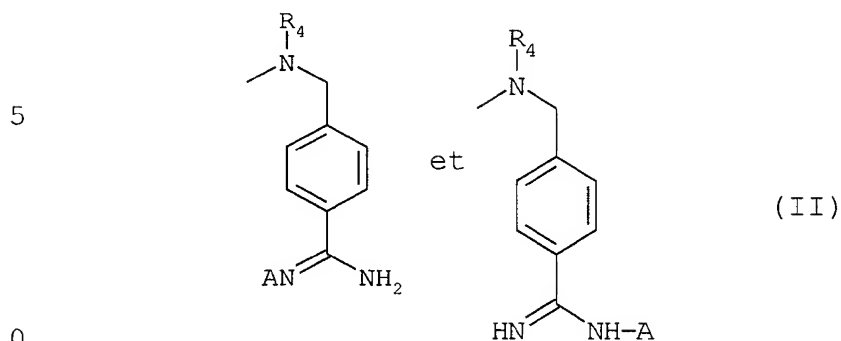
30 soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle, pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe

35 trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy,

soit un groupe carbocyclique ou un groupe hétérocyclique,

Y est représenté par les deux formes tautomères de formule (II)



où

A représente

soit un atome d'hydrogène

soit un groupe  $\text{NH}_2$ ,

15 soit un groupe  $\text{OH}$ ,

soit un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  alkyle,

soit un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alcoxycarbonyle,

$\text{R}_4$  représente

20 soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe méthyle,

et Q représente un groupe  $\text{R}_5\text{-SO}_2\text{-}$

où  $\text{R}_5$  représente

25 soit un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  alkyle,

soit un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le groupe phényle par un groupe méthoxy,

30 soit un groupe  $\text{B-(CH}_2)_p\text{-SO}_2\text{-}$ , où B peut être une groupe  $\text{-COOH}$  ou  $\text{-CF}_3$  et p peut varier de 1 à 3.

Dans le cadre de la présente invention les termes ci-après ont les significations suivantes :

35 - un groupe alkyle est une chaîne hydrocarbonée, saturée, linéaire ou ramifiée,

- un groupe cycloalkyle est une chaîne hydrocarbonée saturée cyclique comprenant 3 à 7 atomes de carbone,

- un groupe cycloalkylalkyle est un groupe cycloalkyle lié

à un groupe alkyle, ce dernier groupe comprenant 1 à 3 atomes de carbone,

- un groupe carbocyclique est une chaîne hydrocarbonée comportant deux cycles, aromatiques ou non, choisi parmi  
5 les groupes naphthyle, 2-naphtylméthyle, 2-indanyle, 1-benzocyclobutanylméthyl,

- un groupe hétérocyclique est une chaîne hydrocarbonée comportant un ou deux cycles, comprenant 1 ou deux hétéroatomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, ces cycles

10 étant aromatiques ou non, choisi parmi le groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-ylméthyle, indol-2 ou 3-ylméthyle, benzofuran-2 ou 3-ylméthyle, benzothiophén-2 ou 3-ylméthyle, benzisoxasol-3-ylméthyle, indazol-3-ylméthyle, thiazol-4 ou 5-ylméthyle, oxazol-4 ou  
15 5-ylméthyle, 2,3 ou 4-pyridylméthyle, pyrimidin-2,4 ou 5-ylméthyle, 2-pyridazinylméthyle, 1 ou 3-isoquinolinylméthyle, 3,4 ou 5-isothiazolylméthyle, 4-imidazolylméthyle ainsi que toutes leurs formes isomériques.

20

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y  
25 compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, les atomes d'halogènes sont préférentiellement le chlore et le fluor.

30 Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

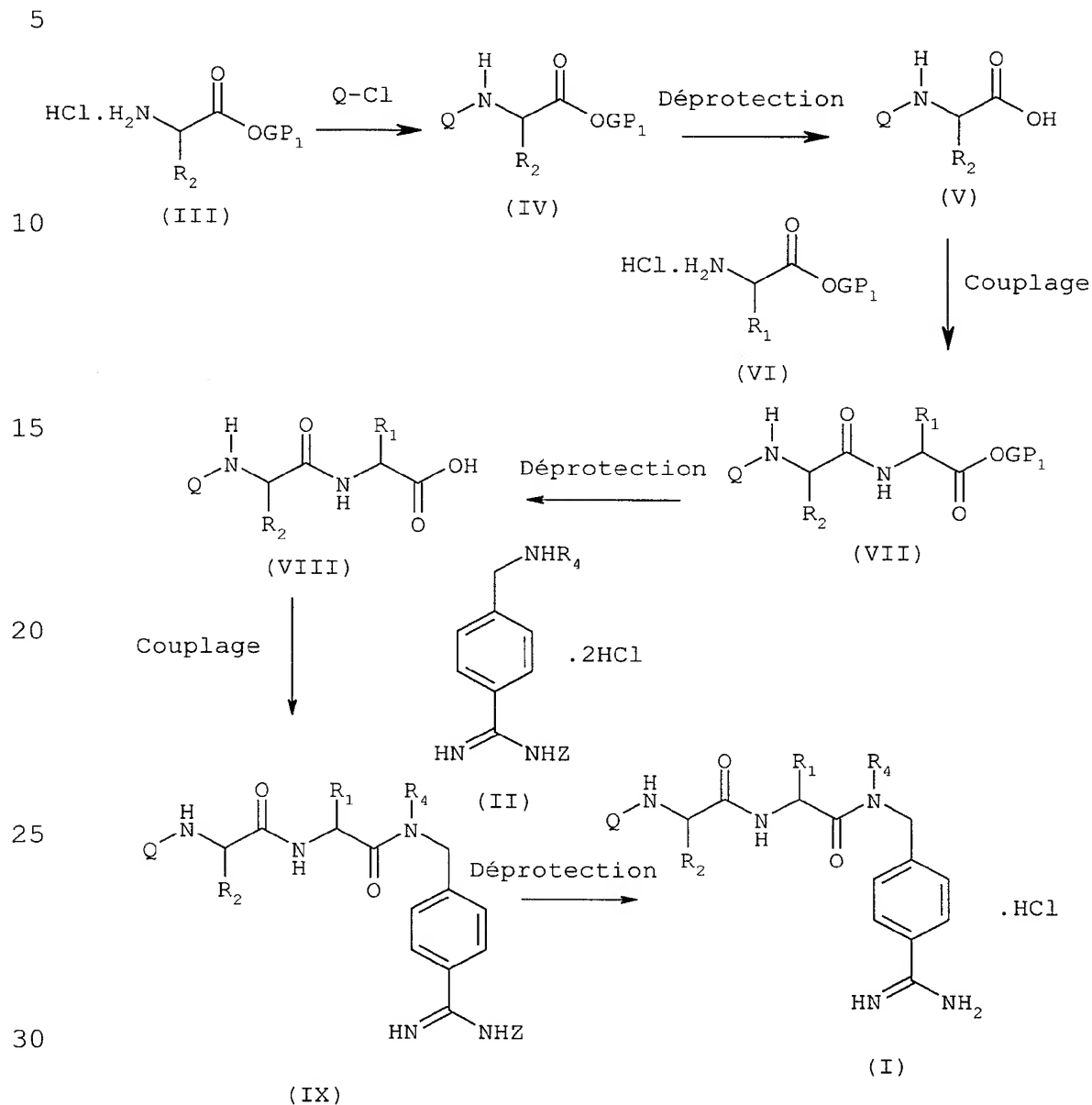
35 Les composés préférés selon l'invention sont tels que le carbone qui porte  $R_1$  est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte  $R_2$  est de configuration absolue (R). Ces composés préférés peuvent être préparés selon les schémas qui vont suivre en partant de composés de départ

chiraux.

- Les composés de formule (I) peuvent être aisément synthétisés utilisant de nombreuses approches synthétiques employées de façon habituelle par l'homme de l'art (Fridkin et Patchornik, *Ann. Rev. Biochem.*, 43, 419-443(1974) ; Kent, *Ann. Rev. Biochem.*, 57, 957-990(1988) ; Bodansky, *"The practice of peptide synthesis"*, Springer-Verlag, Berlin(1984) ; Jones, *"Amino acid and peptide synthesis"*, Oxford University Press, Oxford(1997)).
- Les couplages peptidiques utilisés pour préparer les composés de l'invention emploient typiquement la méthode à la N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide (N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide) / 1-hydroxybenzotriazole ou au [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU). D'autres méthodes pour former les liaisons amides comprennent l'utilisation d'un chlorure d'acide, azide, anhydride mixte ou ester activé.
- Les groupements fonctionnels des dérivés d'acides aminés utilisés peuvent par exemple être bloqués par des groupements protecteurs orthogonaux afin d'empêcher des réactions secondaires lors des couplages. Des exemples de tels groupements protecteurs et leur utilisation sont décrits par exemple dans Greene, *"Protecting Groups in Organic Synthesis"*, 2<sup>e</sup> édition, Wiley-Interscience(1991), dans Jones *"Amino acide and Peptide Synthesis"*, Oxford University Press(1997) et dans *"The Peptides"*, Gross et Meienhofer, vol 3, Academic Press(1981).
- Typiquement, les synthèses sont réalisées en phase liquide mais la synthèse en phase solide du type Merrifield peut être également employée.

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) par des procédés illustrés par les schémas 1, 2 et 3.

## Schéma 1



Selon le schéma 1, on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule  $\text{Q}-\text{Cl}$ , dans laquelle Q est tel que défini ci-dessus avec un acide aminé de formule (III), dans laquelle  $\text{R}_2$  est tel que défini ci-dessus et la fonction acide carboxylique est protégée par un groupement protecteur  $\text{GP}_1$ , où  $\text{GP}_1$  représente, par exemple, un

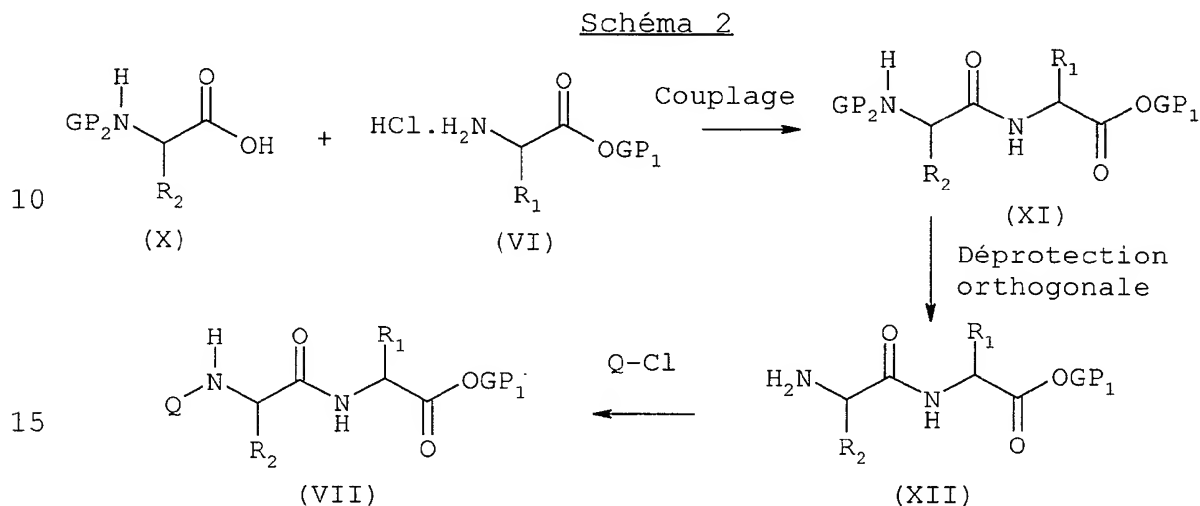
groupement méthyle, éthyle, *tert*-butyle ou benzyle, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine ou la *N*-méthylmorpholine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide, à une température  
5 comprise entre 0 et 60°C. On déprotège le composé de formule (IV) obtenu, par exemple par l'hydroxyde de lithium, dans un mélange tétrahydrofurane/eau, dans les cas d'un ester méthylique ou éthylique, ou par l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans le  
10 dichlorométhane dans le cas d'un ester *tert*-butylique, à une température comprise entre 0 et 25°C, pour obtenir l'acide carboxylique de formule (V). On condense le dérivé de formule (V) avec un acide aminé de formule (VI), dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus, en présence d'un  
15 agent de couplage peptidique tel que la *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide (*N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide) / 1-hydroxybenzotriazole ou le [O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU), en  
20 présence d'une base organique telle que la *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, *N*-méthylmorpholine ou la triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des deux, à une température comprise entre 0 et 25°C. On  
25 déprotège le composé dipeptidique de formule (VII) ainsi obtenu dans les conditions décrites auparavant pour GP<sub>1</sub> et on condense ensuite l'acide carboxylique de formule (VIII) avec un composé de formule (II), dans laquelle R<sub>4</sub> est tel que défini ci-dessus et Z représente un groupement  
30 protecteur tel qu'un groupe benzyloxycarbonyle, en présence d'un agent de couplage tel que ceux décrits pour la préparation des composés de formule (VII). Le composé de formule (IX) ainsi obtenu est alors hydrogénolysé en présence de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique  
35 dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pour obtenir un composé de formule (I), que l'on peut purifier, par exemple par HPLC sur phase inverse, en éluant, par exemple avec un gradient de 0 à 100% d'acétonitrile dans de l'acide hydrochlorique aqueux N/1000



ou de l'acide trifluoroacétique de 0,1 à 1%.

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 2.

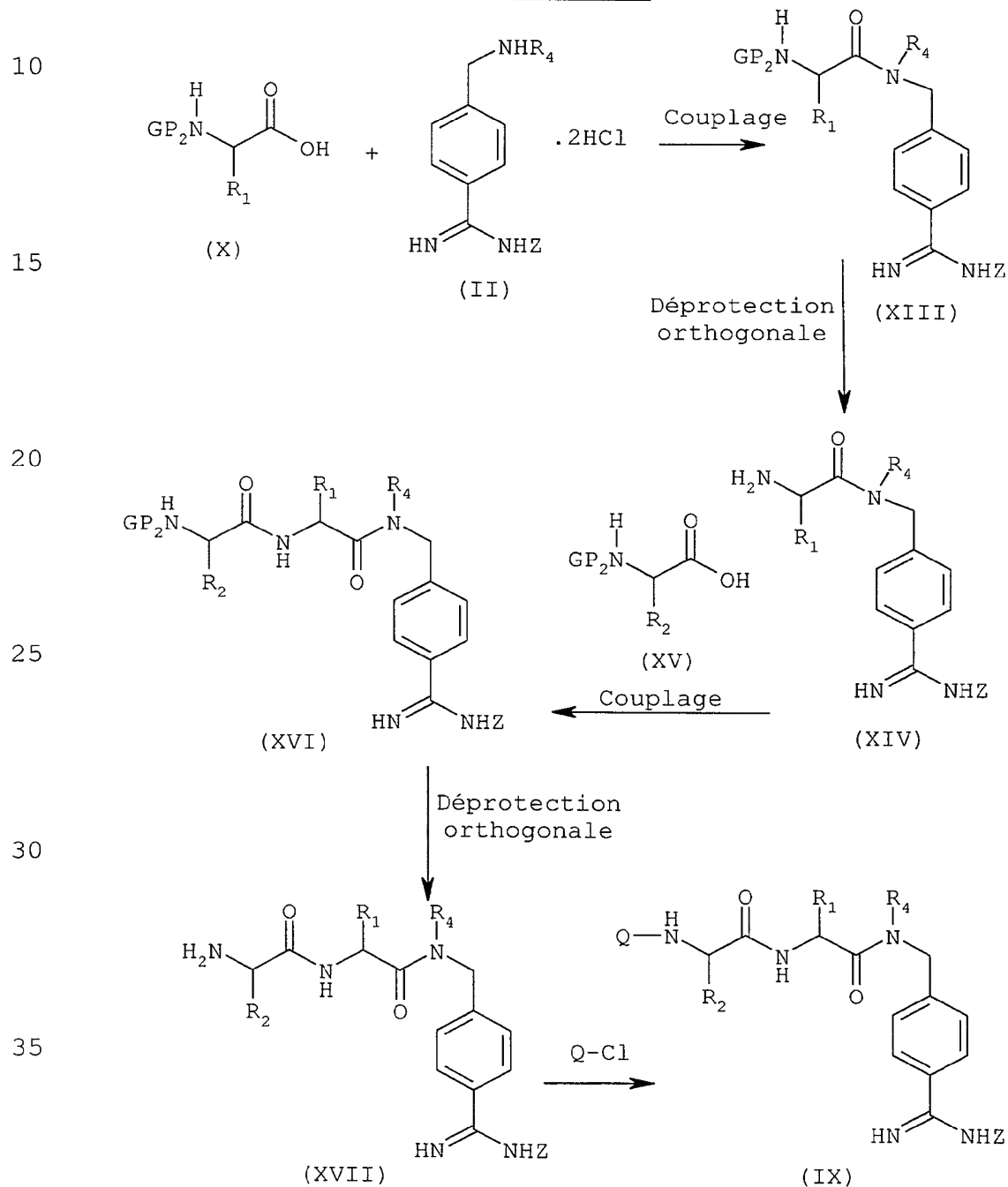
5



- 20 On condense un acide aminé de formule (X), dans laquelle la fonction amine est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP<sub>2</sub>, où GP<sub>2</sub> représente, par exemple, un groupe *tert*-butyloxycarbone, avec un acide aminé de formule (VI) dont la fonction acide carboxylique est protégée par un
- 25 groupement protecteur orthogonal GP<sub>1</sub>, où GP<sub>1</sub> représente, par exemple, un groupe méthyle ou éthyle, en présence d'un agent de couplage tel que l'*N*'-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide, HATU ou autre, et d'une base organique telle que la *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine,
- 30 *N*-méthylmorpholine ou triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide ou dans un mélange des deux, à une température comprise entre 0 et 25°C. On obtient un dérivé dipeptidique doublement protégé de formule (XI). On
- 35 déprotège la fonction amine du dérivé (XI), par exemple, quand GP<sub>2</sub> représente un groupement *tert*-butyloxycarbone, à l'aide de l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans un solvant tel que le dichlorométhane ou acétate d'éthyle et à une température comprise entre 0 et

25°C, pour fournir un composé de formule (XII). On traite ce composé de formule (XII) par un chlorure de sulfonyle de formule Q-Cl en présence d'une base organique dans un solvant aprotique, à une température comprise entre 0 et 50°C, pour obtenir une sulfonamide de formule (VII), que l'on traite comme décrit dans le schéma 1 pour obtenir un composé de formule (I).

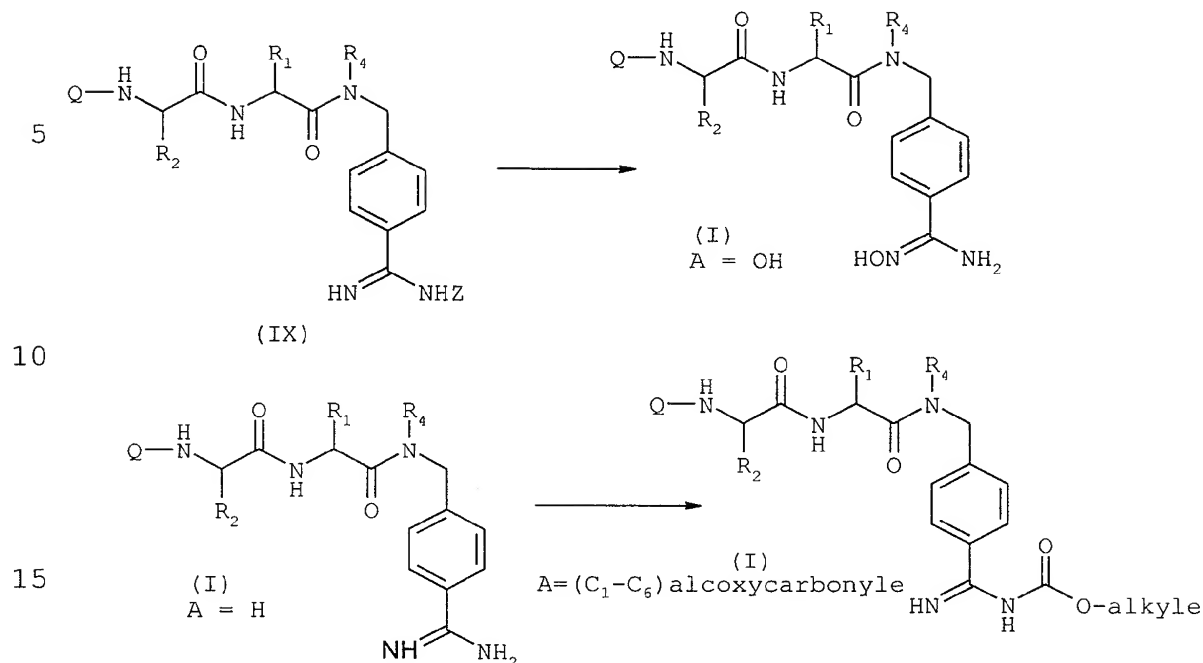
Schéma 3



Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 3. On fait réagir un acide aminé de formule (X), dans laquelle la fonction amine est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP<sub>2</sub>,  
5 où GP<sub>2</sub> représente par exemple un groupement *tert*-butyloxycarbonyle, avec un composé de formule (II), tel que défini pour le schéma 1 en présence d'un agent de couplage tel que décrit précédemment et d'une base organique dans un solvant aprotique tel que le  
10 dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des deux à une température comprise entre 0 et 25°C. On déprotège le composé de formule (XIII) ainsi obtenu au niveau de son extrémité *N*-terminale par traitement à l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre, lorsque  
15 GP<sub>2</sub> représente un groupement *tert*-butyloxycarbonyle, pour fournir un composé de structure (XIV). On condense le composé de structure (XIV) avec un dérivé d'acide aminé de formule (XV) convenablement protégé, en présence d'un agent de couplage dans les conditions décrites auparavant. On  
20 forme un composé de structure (XVI) dont on déprotège l'extrémité *N*-terminale dans les conditions décrites pour les composés de formule (XVII). On fait réagir le composé de formule (XVII) ainsi obtenu avec un chlorure de sulfonyle de formule Q-Cl en présence d'une base organique  
25 pour obtenir une sulfonamide de structure (IX). Finalement, les composés de structure (IX) sont transformés en composés de formule (I), par hydrogénolyse comme déjà décrit plus haut.

30 Selon l'invention, les composés de formule (I) où A est un groupe OH ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyle, peuvent être préparés selon le schéma suivant :

## Schéma 4



Selon le schéma, on fait réagir un composé de formule (IX) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans un alcool de préférence l'éthanol, à température ordinaire, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine. On obtient un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH. Lorsque l'on fait réagir un composé de formule (I) où A représente un atome d'hydrogène avec un chloroformiate de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane en présence d'une base organique telle que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine à une température comprise entre 0 et 30°C, on obtient un composé de formule (I) où A représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl.

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature et peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier. Ainsi le dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle est préparé selon une modification du brevet EP 672658.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les microanalyses et les spectres RMN, de masse et IR confirment la structure des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèse dans les titres des  
5 exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Exemple 1 : (composé N°8)

Chlorhydrate d' ( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)  
10 phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanamide.

1.1. ( $\alpha$ -R)- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoate de méthyle.

15

A un mélange de 1,09 g (5,0 mmoles) de l'ester méthylique de (R)-tryptophane et 1,30 ml (11,80 mmoles) de N-méthylmorpholine dans 20 ml de dichlorométhane à 5°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,15 g (6,03 mmoles)  
20 de chlorure de  $\alpha$ -toluène sulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis évaporé à sec. On reprend le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2  
25 x 50 ml), bicarbonate de sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis chlorure de sodium aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,78 g du produit sous forme d'huile.  
30 Rendement : 96 %

1.2. Acide ( $\alpha$ -R)- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoïque.

35 A 1,78 g (4,78 mmoles) de ( $\alpha$ -R)- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoate de méthyle dissout dans 14 ml de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de 0,30 g (7,09 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 7 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante

pendant 3 heures, puis le solvant organique est évaporé. On acidifie la solution aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N et extrait le produit à l'acétate d'éthyle (2 x 75 ml). On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 1,68 g d'une huile jaune orangée.

Rendement : 98 %

10 1.3. (2S)-2-[[ (2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-oxo-2-  
[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]  
hexanoate de méthyle.

A un mélange agité de 0,500 g (1,40 mmoles) d'acide ( $\alpha$ -R)-  
15  $\alpha$ -[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoïque  
et 0,266 g (1,46 mmoles) de chlorhydrate de (S)-2-  
aminohexanoate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane à  
20°C, on ajoute 0,207 g (1,53 mmoles) de  
1-hydroxybenzotriazole, 0,73 ml (4,2 mmoles) de  
20 N,N-diisopropyl-N-éthylamine et 0,294 g (1,53 mmoles) de  
N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide et on  
poursuit l'agitation à cette température pendant 16 heures.  
On concentre le milieu réactionnel et évapore le solvant  
sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml  
25 d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement à  
l'acide citrique aqueux 1M (2 x 50 ml), au bicarbonate de  
sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis au chlorure de sodium  
aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulfate de  
sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.  
30 On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de  
silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane  
(2:98).  
On obtient 0,567 g de produit sous forme de mousse.  
Rendement : 83 %.

35

1.4. Acide (2S)-2-[[ (2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxo-2-  
[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]  
hexanoïque.

- On agite à température ambiante pendant deux heures un mélange de 0,567 g (1,17 mmoles) de (2*S*)-2-[[ (2*R*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,105 g (2,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 10 ml d'une solution de tétrahydrofurane/eau (2:1). On évapore le solvant organique et on acidifie la solution aqueuse à pH2 avec de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est essoré et rincé à l'eau puis séché sous vide.
- On obtient 0,460 g d'une poudre blanche.  
Rendement : 84 %.  
Point de fusion : 193°C
- 1.5. [[4-[[[(2*S*)-2-[[ (2*R*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.
- A un mélange de 0,450 g (0,95 mole) d'acide (2*S*)-2-[[ (2*R*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoïque et de 0,356 g (1,0 mmole) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 15 ml de diméthylformamide à température ambiante, on introduit 0,150 g (1,11 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 0,53 ml (3,04 mmoles) de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine puis 0,21 g (1,09 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On poursuit l'agitation à cette température pendant la nuit puis on concentre le milieu réactionnel. On reprend le résidu avec 150 ml de dichlorométhane et lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2 x 25 ml), au bicarbonate de sodium en solution aqueuse saturée, puis au chlorure de sodium en solution aqueuse saturée. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.
- On obtient 0,500 g d'un solide blanc cassé.  
Point de fusion : 212-214°C  
Rendement : 71 %

1.6. Chlorhydrate d' ( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- $\alpha$ - [(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanamide.

5

On hydrogène à 40 psi pendant 3 heures 0,50 g (0,68 mmoles) de [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 80 ml de méthanol en présence de 0,38 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre ensuite le milieu réactionnel sur papier de verre et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C-18 en éluant avec un gradient d'acétonitrile de 20 à 80 % en 150 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000. Après lyophilisation des fractions contenant le produit, on obtient 0,150 g du composé attendu.

Point de fusion : 125°C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 10° (c = 0,2 ; méthanol)  
20 HPLC : temps de rétention : 16,3 min C18 (20 % à 50 % d'acétonitrile en 20 minutes dans de l'eau à 0,1% d'acide trifluoroacétique)  
Rendement : 35%

25 Exemple 2 : (composé N°2)

Chlorhydrate de (2R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]butanamide

30 2.1. (2R)-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoate de 1,1-diméthyléthyle.

A une solution refroidie à 0°C de 2,00 g (10,07 mmoles) de (R)-2-amino-3,3-diméthylbutyrate de tert-butyle et 3,0 ml (27,29 mmoles) de N-méthylmorpholine dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,60 g (13,64 mmoles) de chlorure de  $\alpha$ -toluène sulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à température ambiante pendant 17 heures puis on dilue le milieu



réactionnel dans 200 ml de dichlorométhane. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométane (2:98). On obtient 2,04 g d'une huile épaisse incolore.

10 Rendement : 56 %

2.2. Acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[ (phénylméthyl) sulfonyl] amino]butanoïque.

15 On ajoute goutte à goutte 15,0 ml d'acide trifluoroacétique à une solution refroidie de 0°C de 2,04 g (5,99 mmoles) de (2R)-3,3-diméthyl-2-[[ (phénylméthyl) sulfonyl] amino]butanoate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à

20 température ambiante pendant 6 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans 250 ml d'éther diéthylique et lave la solution avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 75 ml). On acidifie les phases aqueuses à pH 1-2 avec de

25 l'acide chlorhydrique 6N et on extrait plusieurs fois à l'éther. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,45 g de produit sous forme d'huile incolore.

Rendement : 85 %

30

2.3. (2S)-2-[[ (2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl) sulfonyl] amino]butyl] amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

35 A un mélange de 1,10 g (3,85 mmoles) d'acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[ (phénylméthyl) sulfonyl] amino]butanoïque et de 0,81 g (4,06 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (L)-methionine, ester méthylique dans 20 ml de dichlorométhane refroidi à 5°C, on ajoute 0,57 g (4,22

mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 ml (11,48 mmoles) de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, puis 0,82 g (4,43 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide puis on agite à température ambiante pendant 16 heures. On

5 concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 50 ml) et enfin une solution

10 aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

15 On obtient 1,36 g de produit sous forme de mousse blanche. Rendement : 81 %.

2.4. Acide (2*S*)-2-[[[(2*R*)-3,3-diméthyl-1-oxo-  
2[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-  
20 (méthylthio)butanoïque.

On refroidit à 0°C une solution de 1,34 g (3,09 mmoles) de (2*S*)-2-[[[(2*R*)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de

25 méthyle dans 16 ml d'un mélange tétrahydrofurane / eau (3:1). On ajoute 0,50 g (11,92 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté puis on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et on acidifie la

30 solution aqueuse à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 1N. On extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle et rassemble les phases organiques, puis les lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore

35 sous pression réduite.

On obtient 1,40 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 100-102°C

Rendement : 100 %

2.5. [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-  
[[ (phénylméthyl) sulfonyl] amino] butyl] amino]-4-  
(méthylthio)-1-oxobutyl] amino] méthyl] phényle]]  
iminométhyl] carbamate de phénylméthyle.

5

On ajoute à un mélange de 0,80 g (1,70 mmoles) d'acide  
(2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)  
sulfonyl] amino] butyl] amino]-4-(méthylthio)butanoïque et  
0,636 g (1,79 mmoles) de dichlorhydrate

10 de [[4-(aminométhyl)phényle]]iminométhyl] carbamate de  
phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de  
diméthylformamide, refroidi à 5°C, 0,253 g (1,87 mmoles) de  
1-hydroxybenzotriazole, 1,20 ml (6,89 mmoles) de N,N-  
diisopropyl-N-éthylamine puis 0,36 g (1,88 mmoles) de N'-  
15 (3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On laisse  
remonter la température à l'ambiante et on agite à cette  
température pendant 15 heures. On concentre le milieu  
réactionnel sous pression réduite puis reprend le résidu  
dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave ensuite la solution  
20 successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique  
1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée de bicarbonate  
de sodium (3 x 50 ml), puis une solution aqueuse saturée en  
chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate  
de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression  
25 réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur  
gel de silice en éluant par un mélange  
méthanol/dichlorométhane (3:97).

On obtient 0,567 g de produit.

Rendement : 46 %

30

2.6. Chlorhydrate de (2R)-N-[(1S)-1-[[[4-  
(aminoiminométhyl)phényle]]méthyle]]amino]carbonyl]-3-  
(méthylthio)propyl]-3,3-diméthyl-2-[[ (phénylméthyl)  
sulfonyl] amino] butanamide.

35

1,0 g (1,46) mmoles de [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-  
oxo-2-[[ (phénylméthyl) sulfonyl] amino] butyl] amino]-4-  
(méthylthio)-1-oxobutyl] amino] méthyle]]phényle]]iminométhyle]]  
carbamate de phénylméthyle dans 40 ml de méthanol est

- hydrogéné pendant 6 heures à une pression de 50 psi en présence de 0,50 g de palladium sur charbon à 10 % et de 3 ml d'acide chlorhydrique 1N. On filtre ensuite le catalyseur sur papier de verre et évapore le filtrat sous
- 5 pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C-18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000. Après lyophilisation des fractions contenant le produit, on obtient 0,505 g de lyophilisat blanc.
- 10 Point de fusion : 150°C (décomposition)  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 10,0° (c = 0,3 ; méthanol)  
HPLC : temps de rétention : 18,4 min C18 (2 % à 98 % d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique)
- 15 Rendement : 58%

Exemple 3 : (composé N°23)

- Chlorhydrate d'( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl] pentyl]- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]thiazole-4-propanamide.
- 20

3.1. (2S)-2-[[ (2R)-2-[[ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle.

- 25 A un mélange agité et refroidi à 0°C de 2,50 g (9,18 mmoles) de l'ester méthylique de N-tert-butyloxycarbonyl-(D)-4-thiazol- $\beta$ -yl-alanine et de 1,75 g (9,64 mmoles) de chlorhydrate de (L)-norleucine dans 30 ml
- 30 de dichlorométhane, on ajoute 1,37 g (10,10 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 g (10,10 mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide, puis 5,70 ml (33,01 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, goutte à goutte. On laisse remonter la température à la température
- 35 ambiante et on agite à cette température pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel dans 100 ml de dichlorométhane et lave la solution successivement avec une solution d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée

en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 3,54 g d'un sirop épais incolore.

5 Rendement : 100 %

3.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[ (2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle.

10 On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 5 minutes dans une solution refroidie à 0°C de 3,50 g (9,08 mmoles) de (2S)-2-[[ (2R)-2-[[ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle dans 100 ml de dichlorométhane.

15 On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 8 heures, concentre sous pression réduite. On triture le solide obtenu dans de l'éther diéthylique puis l'essore et le sèche sous vide.

On obtient 2,64 g d'une poudre blanche.

20 Point de fusion : 158°C (décomposition)

Rendement : 87 %

3.3. (2S)-2-[[ (2R)-1-Oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle.

25

A une suspension refroidie à 5°C de 1,50 g (4,47 mmoles) de chlorhydrate de (2S)-2-[[ (2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,894 g

30 (4,69 mmoles) de chlorure de  $\alpha$ -toluène sulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,18 g (11,64 mmoles) de N-méthylmorphonine dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 15 heures puis le dilue dans  
35 100 ml de dichlorométhane. On lave la solution à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis de nouveau à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre puis évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 1,24 g d'une huile épaisse incolore.

Rendement : 63 %.

3.4. Acide (2S)-2-[[ (2R)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoïque.

A 1,22 g (2,70 mmoles) de (2S)-2-[[ (2R)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane à température ordinaire, on ajoute une solution de 0,29 g (6,91 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 2 ml d'eau. On agite la solution à cette température pendant 4 heures puis on évapore le solvant sous pression réduite. On dilue la solution aqueuse dans 3 ml d'eau, puis l'acidifie à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. On extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle et sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, on filtre puis évapore le solvant sous vide. On obtient 1,11 g d'un solide amorphe.

Rendement : 94 %.

3.5. [[4-[[[(2S)-2-[[ (2R)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

A une suspension agitée refroidie à 5°C de 0,55 g (1,54 mmoles) d'acide (2S)-2-[[ (2R)-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoïque et de 0,550 g (1,54 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,199 g (1,47 mmoles) de 1-hydroxytriazole et 0,292 g (1,48 mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,61 g (4,69 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine dans 10 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 15 heures puis évapore le

solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par 150 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 0,51 g d'un solide amorphe qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10 Rendement : 54 %

3.6. Chlorhydrate d' ( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]thiazole-4-propanamide.

On hydrogène pendant 4 heures à une pression de 40 psi 0,50 g (0,709 mmol) de [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-yl]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de méthanol en présence de 0,10 g de palladium "black" et 10 ml d'acide chlorhydrique à 0,1N dans l'isopropanol. On essore le catalyseur sur papier de verre et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par MPLC phase inverse C18 en éluant avec un mélange de méthanol/acide chlorhydrique aqueux N/1000 (3:7).

On obtient 0,38 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 164°C

30  $[\alpha]_D$  : + 14° (c = 0,45, méthanol)

HPLC : temps de rétention : 15,1 min C18 (2 % à 98 % d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique)

Rendement : 43 %

35

Exemple 4 : (composé N°1)

Chlorhydrate d' ( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]- $\alpha$ -[(butylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-indène-1-acétamide.

4.1. (2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-(2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-yl)-2-[[ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

- 5 A un mélange refroidi à 5°C de 1,0 g (3,43 mmoles) de *N*-tert-butyloxycarbonyl-(2-indanyl)-(D)-glycine et 0,72 g (3,61 mmoles) d'ester méthylique de la (L)-méthionine dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,51 g (3,78 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 1,8 ml (10,33 mmoles) de
- 10 *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, puis 0,724 g (3,78 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 13 heures puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide
- 15 citrique à 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 50 ml), puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le solvant sous pression réduite.
- 20 On obtient 1,36 g d'un solide blanc.  
Point de fusion : 120°C  
Rendement : 90 %

4.2. Chlorhydrate de (2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-amino-2-(2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

25

- On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 5°C de
- 30 1,36 g (3,11 mmoles) de (2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-(2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)-2-[[ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle dissout dans 100 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 5 heures puis évapore la
- 35 solvant sous pression réduite.  
On obtient 1,16 g de produit sous forme de sirop épais.  
Rendement : 100 %.

4.3. (2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-



dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)  
butanoate de méthyle.

On additionne goutte à goutte 0,85 g (5,43 mmoles) de  
5 chlorure de *n*-butyl sulfonyle dissout dans 3 ml de  
dichlorométhane, à une solution refroidie à 0°C de 1,16 g  
(3,11 mmoles) de chlorhydrate de (2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-amino-2-  
(2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)  
butanoate de méthyle dans 6 ml de dichlorométhane, suivie  
10 d'une solution de 1,10 g (10,89 mmoles) de  
*N*-méthylmorpholine dans 6 ml de dichlorométhane. On agite  
le milieu réactionnel à température ambiante pendant  
18 heures puis le dilue dans 150 ml de dichlorométhane. On  
lave la solution successivement avec une solution aqueuse  
15 d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en  
bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en  
chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate  
de sodium, la filtre et évapore le solvant sous pression  
réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur  
20 gel de silice en éluant avec un mélange  
méthanol/dichlorométhane (2:98).  
On obtient 1,02 g de produit sous forme d'un solide blanc.  
Point de fusion : 140°C  
Rendement : 72 %

25

4.4. Acide (2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-  
dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)  
butanoïque.

30 A une solution agitée à 20°C de 1,02 g (2,23 mmoles de  
(2*S*)-2-[[ (2*R*)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1*H*-  
indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoate de  
méthyle dans 9 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau, on  
ajoute 0,34 g (8,10 mmoles) d'hydroxyde de lithium  
35 monohydraté et on poursuit l'agitation pendant 4 heures. On  
évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et dilue  
la solution aqueuse dans 10 ml d'eau. On acidifie à pH 1-2  
par addition d'acide chlorhydrique 1N et on extrait  
plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases

organiques sur sulfate de sodium, les filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 0,98 g de produit sous forme d'une huile incolore.

5 Rendement : 100 %.

4.5. [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[(Butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de  
10 phénylméthyle.

A une suspension refroidie à 0°C de 0,98 g (2,21 mmoles) d'acide (2S)-2-[[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)  
15 butanoïque, 0,83 g (2,34 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle, 0,300 g (2,44 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole et 0,47 g (2,44 mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide dans 13 ml de  
20 dichlorométhane et 4 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 1,50 ml (8,61 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine. On agite le milieu réactionnel pendant 15 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate  
25 d'éthyle et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le  
30 solvant sous pression réduite.

On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

On obtient 1,20 g d'un solide blanc.

35 Point de fusion : 163°C

Rendement : 77 %

4.6. Chlorhydrate d'( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-

(méthylthio)propyl]- $\alpha$ -[(butylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-indène-1-acétamide.

Dans un appareil de Parr, on soumet pendant 12 heures à une  
5 pression de 50 psi d'hydrogène, 1,20 g (1,70 mmoles) de  
[[4-[[[(2*S*)-2-[[[(2*R*)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-  
dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-  
oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de  
phénylméthyle dans 70 ml de méthanol en présence de 0,50 g  
10 de palladium sur charbon à 10 % et 3,4 ml d'acide  
chlorhydrique 1*N*. On filtre le catalyseur et concentre le  
filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut  
par HPLC phase inverse C18 en éluant avec un gradient  
d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans une  
15 solution aqueuse d'acide chlorhydrique *N*/1000.  
On obtient 0,257 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 150 - 155°C

$[\alpha]_D$  : - 5,4° (*c* = 0,13 ; méthanol)

HPLC : temps de rétention = 20,0 min C18 (2 à 98 %  
20 d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide  
trifluoroacétique)  
Rendement : 20%

Exemple 5 : (composé N°27)

25 Chlorhydrate d'( $\alpha$ -*R*)-*N*-[(1*R*)-2-[[[4-(aminoimino  
méthyl]phényl]méthyl]amino]-1-[(éthylthio)méthyl]-2-  
oxoéthyl]- $\alpha$ -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]  
benzènebutanamide.  
30 5.1. [[4-[[[(2*R*)-2-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-  
2-[(éthylthio)méthyl]acétyl]amino]méthyl]phényl]  
iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

A un mélange agité à 0°C de 1,0 g (4,01 mmoles) de  
35 (*L*)-*N*-tert-butyloxycarbonyl *S*-éthylcystéine et de 1,50 g  
(4,21 mmoles) de dichlorhydrate de  
[[4-(aminométhyl]phényl]iminométhyl]carbamate de  
phénylméthyle dans 12 ml d'un mélange  
dichlorométhane/diméthylformamide (2:1), on ajoute 0,60 g

(4,44 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,80 ml  
(16,07 mmoles) de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, puis 0,85 g  
(4,43 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-  
éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à  
5 température ambiante pendant 16 heures puis le concentre  
sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml  
d'éther diéthylique et lave la solution successivement avec  
une solution aqueuse d'acide citrique à 1M (3 x 50 ml), de  
l'eau (50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate  
10 de sodium, et enfin une solution aqueuse saturée en  
chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate  
de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression  
réduite.  
On obtient 1,43 g de produit sous forme d'une poudre  
15 blanche.  
Point de fusion : 100-101°C  
Rendement : 69 %

5.2. Chlorhydrate de [[4-[[[(2*R*)-2-amino-3-(éthylthio)-1-  
20 oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate  
de phénylméthyle.

On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide  
chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de  
25 1,43 g (2,77 mmoles) de [[4-[[[(2*R*)-2-[[1,1-  
diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-[(éthylthio)méthyl]  
acétyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de  
phénylméthyle dans 100 ml de dichlorométhane. On agite le  
milieu réactionnel à 20°C pendant 4 heures puis le  
30 concentre sous pression réduite.  
On obtient 1,01 g d'une poudre blanche.  
Point de fusion : 149°C  
Rendement : 80 %

35 5.3. ( $\alpha$ -*R*)- $\alpha$ -[[ (Phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène  
butanoate de méthyle.

A une suspension refroidie à 0°C de 3,0 g (13,06 mmoles) de  
chlorhydrate de l'ester méthylique de la

(D)-homophénylalanine dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,74 g (19,62 mmoles) de chlorure d' $\alpha$ -toluène sulfonyle dans 30 ml de dichlorométhane, suivi de l'addition goutte à goutte de 4,23 g (41,79 mmoles) de N-méthylmorpholine. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 17 heures puis le lave avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). On obtient 2,73 g de produit sous forme d'une meringue blanc cassé.

Rendement : 60 %

5.4. Acide ( $\alpha$ -R)- $\alpha$ -[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoïque.

A une solution agitée à température ambiante de 0,732 g (2,10 mmoles) de ( $\alpha$ -R)- $\alpha$ -[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoate de méthyle dans 8 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau, on ajoute 0,31 g (7,40 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté que l'on agite à cette température pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et on dilue la solution aqueuse dans 15 ml d'eau. On acidifie la solution à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique 1N. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et lave les phases organiques rassemblées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, que l'on sèche ensuite sur sulfate de sodium. On filtre puis évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 0,671 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 130°C

Rendement : 95 %.

5.5. [[4-[[[(2S)-3-(Ethylthio)-2-[[ (2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-

oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate  
de phénylméthyle.

- A un mélange refroidi à 5°C de 0,658 g (1,97 mmoles)  
5 d'acide ( $\alpha$ -R)- $\alpha$ -[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène  
butanoïque et de 0,934 g (2,07 mmoles) de dichlorhydrate de  
[[4-[[[(2R)-2-amino-3-(éthylthio)-1-oxopropyl]amino]méthyl]  
phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de  
dichlorométhane, on ajoute 0,293 g (2,17 mmoles) de  
10 1-hydroxybenzotriazole, 0,764 g (5,91 mmoles) de  
*N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, puis 0,416 g (2,17 mmoles) de  
*N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On agite le  
milieu réactionnel à 20°C pendant 16 heures puis le dilue  
dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution  
15 successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique  
1M (3 x 100 ml), de l'eau (100 ml), une solution aqueuse  
saturée en bicarbonate de sodium (3 x 100 ml) puis une  
solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la  
phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtre et  
20 évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le  
produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant  
avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97).  
On obtient 0,82 g de produit sous forme de meringue  
blanche.  
25 Rendement : 60 %

- 5.6. Chlorhydrate d'( $\alpha$ -R)-*N*-[(1R)-2-[[[4-  
(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-1-  
[(éthylthio)méthyl]-2-oxoéthyl]- $\alpha$ -  
30 [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzènebutanamide.

- Une solution de 0,818 g (1,17 mmoles) de [[4-[[[(2S)-3-  
(éthylthio)-2-[[ (2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[ (phénylméthyl)  
sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-oxopropyl]amino]méthyl]  
35 phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 40 ml de  
méthanol est hydrogéné dans un appareil de Parr à une  
pression de 50 psi pendant 4 heures, en présence de 0,30 g  
de palladium sur charbon à 10 % et 1,2 ml d'acide  
chlorhydrique 1N. On filtre le catalyseur et concentre le

filtrat sous pression réduite. On purifie le produit par HPLC sur phase inverse C-18 en éluant par un gradient de 0 à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans de l'acide chlorhydrique N/1000.

- 5 On obtient 0,250 g de produit sous forme de solide blanc.  
Point de fusion : 125°C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : - 5,77° (c = 0,225 ; méthanol)  
HPLC : temps de rétention = 20,7 min C18 (2 à 98 %  
d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide  
10 trifluoroacétique)  
Rendement : 35 %

Exemple 6 : (composé N°5)

- Chlorhydrate d'( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)  
15 phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- $\alpha$ -[(phénylméthyl)  
sulfonyl]amino]naphtalène-3-propanamide.

- 6.1. (2S)-2-[[ (2R)-2-[[ (1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]  
amino]-3-naphtalène-2-yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate  
20 de méthyle.

- A un mélange refroidi à 0°C de 2,0 g (6,34 mmoles) de  
(D)-N-tert-butyloxycarbonyl-3-(2-naphtyl)alanine, 1,20 g  
(6,60 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la  
25 (L)-norleucine, 0,943 g (6,98 mmoles) de  
1-hydroxybenzotriazole et 3,30 ml (18,94 mmoles) de  
N,N-diisopropyl-N-éthylamine, on ajoute 1,34 g (6,99  
mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide  
puis on agite à température ambiante pendant 12 heures. On  
30 dilue le milieu réactionnel dans 300 ml d'éther diéthylique  
et lave la solution successivement avec une solution  
aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 100 ml), de l'eau (100  
ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium  
(3 x 100 ml), et enfin une solution aqueuse saturée en  
35 chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate  
de sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression  
réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur  
gel de silice en éluant avec un mélange  
méthanol/dichlorométhane (2:98).

On obtient 2,74 g de produit sous forme d'une meringue.  
Rendement : 98 %

6.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[ (2R)-2-amino-3-naphtalèn-2-yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle.

On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de 2,80 g (6,42 mmoles) de (2S)-2-[[ (2R)-2-[[ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-3-naphtalèn-2-yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle dans 200 ml de dichlorométhane puis on poursuit l'agitation à 20°C pendant 4 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite.

On obtient 2,40 g d'un solide amorphe.  
Rendement : 100 %

6.3. (2S)-2-[[ (2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]hexanoate de méthyle.

A un mélange de 2,40 g (6,33 mmoles) de chlorhydrate de (2S)-2-[[ (2R)-2-amino-3-naphtalèn-2-yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle et 3,53 ml (25,34 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de dichlorométhane refroidi à 0°C, on ajoute 2,20 g (11,54 mmoles) de chlorure de  $\alpha$ -toluène sulfonyle puis on agite à température ambiante pendant 19 heures. On lave la solution avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol / dichlorométhane (1:99).  
On obtient 1,60 g de produit sous forme d'une meringue.  
Rendement : 51 %

6.4. Acide (2S)-2-[[ (2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-



[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]  
hexanoïque.

A une solution agitée à température ambiante de 1,60 g  
5 (3,22 mmoles) de (2*S*)-2-[[ (2*R*)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-  
[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoate de  
méthyle dans 12 ml de tétrahydrofurane et 4 ml d'eau, on  
ajoute 0,48 g (11,44 mmoles) de d'hydroxyde de lithium  
monohydraté. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant  
10 4 heures, puis on évapore le tétrahydrofurane sous pression  
réduite. On dilue la solution aqueuse dans 10 ml d'eau puis  
acidifiée à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique 3N. On  
extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle puis sèche les  
phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore  
15 le solvant sous pression réduite.  
On obtient 1,50 g d'un solide blanc.  
Point de fusion : 129°C  
Rendement : 97 %.

20 6.5. [[4-[[[(2*S*)-2-[[ (2*R*)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-  
[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-  
oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de  
phénylméthyle.

25 On ajoute 0,26 g (1,36 mmoles) de  
*N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide à un mélange  
de 0,60 g (1,24 mmoles) d'acide (2*S*)-2-[[ (2*R*)-3-naphtalèn-  
2-yl-1-oxo-2-[[ (phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]  
hexanoïque, 0,42 g (1,31 mmoles) de dichlorhydrate de  
30 [[4-aminométhyl]phényl]iminométhyl]carbamate de  
phénylméthyle, 0,185 g (1,37 mmoles) de  
1-hydroxybenzotriazole et 0,65 ml (3,73 mmoles) de  
*N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine dans 6 ml d'un mélange  
dichlorométhane/diméthylformamide (1:1) refroidi sur bain  
35 de glace. On concentre le milieu réactionnel sous pression  
réduite et purifie le produit brut par chromatoflash sur  
gel de silice en éluant avec un mélange  
méthanol/dichlorométhane (3:97).  
On obtient 0,79 g de produit sous forme d'une mousse

blanche.

Rendement : 85 %

- 6.6. Chlorhydrate d' ( $\alpha$ -R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoimino  
5 méthyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- $\alpha$ -  
[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]naphtalène-3-  
propanamide.

- On hydrogène pendant 5 heures à température ambiante à une  
10 pression de 40 psi 0,790 g (1,06 mmoles) de [[4-[[[(2S)-2-  
[(2R)-3-naphtalène-2-yl-1-oxo-2-[(phénylméthyl)sulfonyl]  
amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]  
iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de  
méthanol en présence de 0,20 g de palladium sur charbon à  
15 10 % et 1 ml d'acide chlorhydrique à 1N. On filtre le  
catalyseur et évapore à sec le filtrat. On purifie le  
produit brut par HPLC sur phase inverse C-18 en éluant par  
un gradient de 0 à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans  
de l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.  
20 On obtient 0,505 g d'un solide blanc.  
Point de fusion : 135-140°C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +5,0° (c = 0,2 ; méthanol)  
HPLC : temps de rétention = 8,7 min C18 (40 %  
d'acétonitrile dans de l'eau à 0,1 % d'acide  
25 trifluoroacétique)  
Rendement : 74 %

Exemple 7 : (composé n° 51)

- 30 (2S)-N-[[4-[Amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-2-  
[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]  
pentyl]amino]hexanamide

- A une solution de 0,56 g (8,06 mmoles) de chlorure  
35 d'hydroxylammonium et 3,00 ml (21,52 mmoles) de  
triéthylamine dans 30 ml d'éthanol absolu à température  
ambiante, on ajoute 0,900 g (1,36 mmole) de chlorhydrate d'  
[imino[4-[[[(2S)-2-[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[(phénylméthyl)  
sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]

phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle, puis on agite à température ambiante pendant 96 heures. On évapore à sec le milieu réactionnel et on purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange

5 méthanol/dichlorométhane (2:98).  
On obtient 0,340 g d'un solide blanc.  
Point de fusion : 198°C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +15,8° (c=0,12 ; méthanol)  
Rendement : 52%

10

Exemple 8 : (composé N° 52)

[Imino[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]

15 phényl]méthyl]carbamate de méthyle

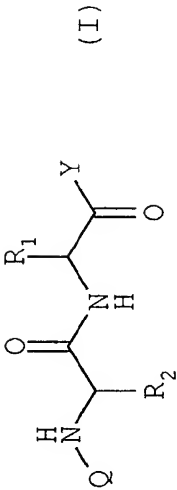
A un mélange refroidi à 0°C de 0,438 g (0,77 mmole) de chlorhydrate de (2S)-N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-2-[[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]pentyl]amino]hexanamide (composé N°48, préparé comme dans les exemples ci-dessus) dans 20 ml de dichlorométhane on ajoute 0,39 ml (3,10 mmoles) de

20 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, suivi de 0,077 ml (1,00 mmol) de chloroformiate de méthyle puis on agite à température

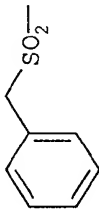
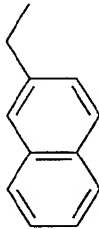
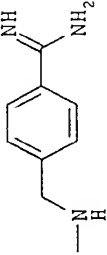
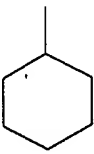
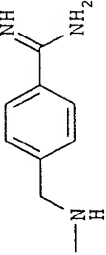
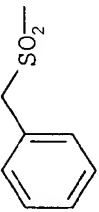
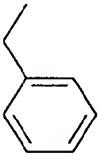
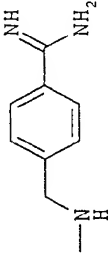
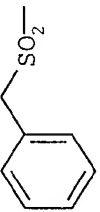
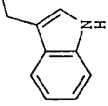
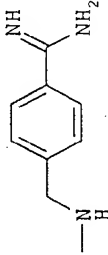
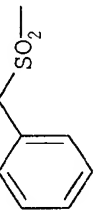
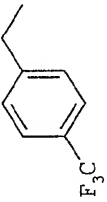
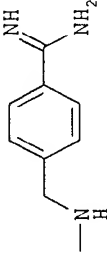
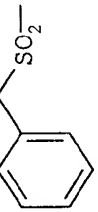
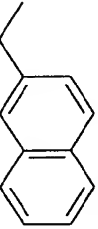
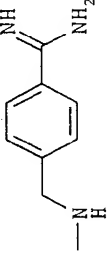
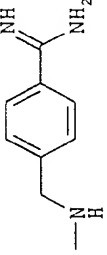
25 ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).  
On obtient 0,314 g de poudre blanche.

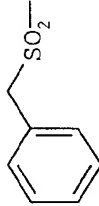
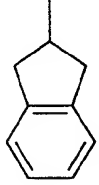
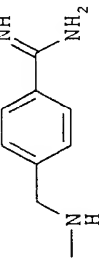
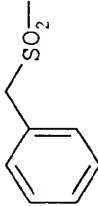
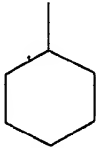
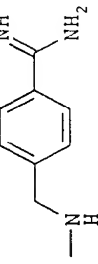
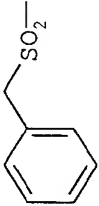
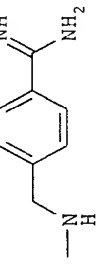
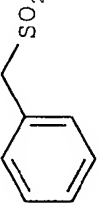
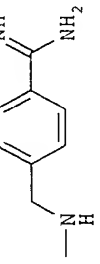
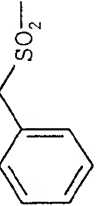
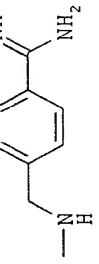
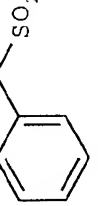
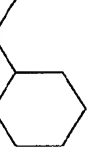
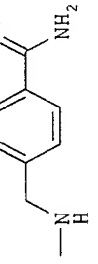
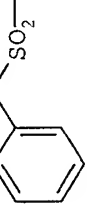
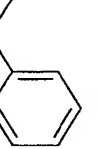
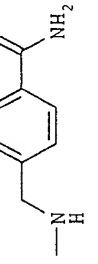
30 Point de fusion : 208°C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> : +16,5° (c=0,2 ; méthanol)  
Rendement : 70%

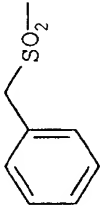
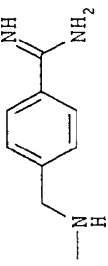
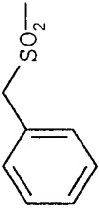
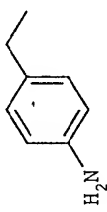
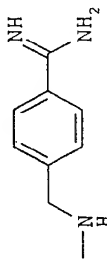
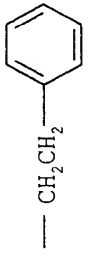
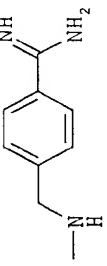
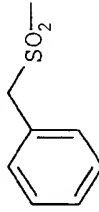
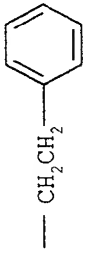
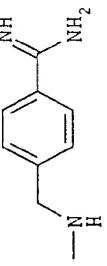
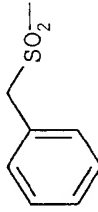
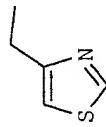
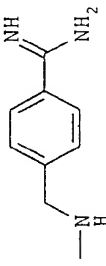
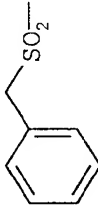
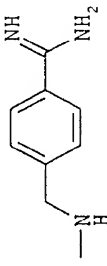
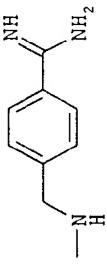
Tableau

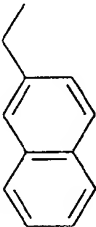
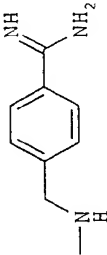
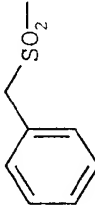
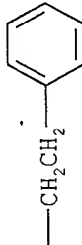
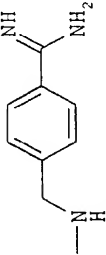
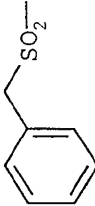
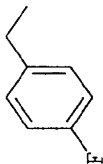
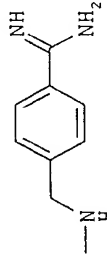

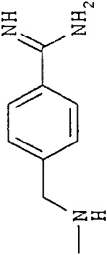
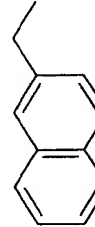
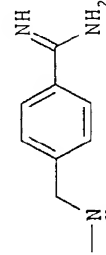
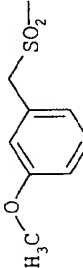
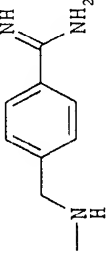
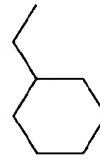
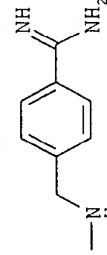


N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
1	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			150-155	- 5, 4° (c=0, 13 méthanol)
2		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	tBu		150 (dec)	+ 10° (c=0, 3 méthanol)
3		nBu	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		135	+ 20, 5° (c=0, 2 méthanol)
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		120	+ 17° (c=0, 1 méthanol)

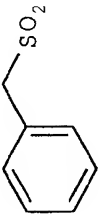

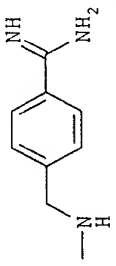
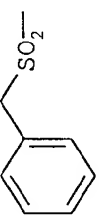
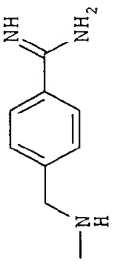
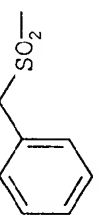
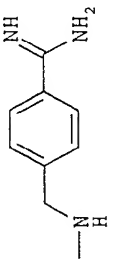
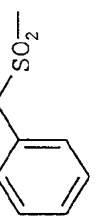
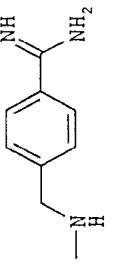
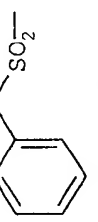
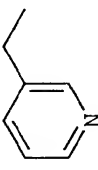
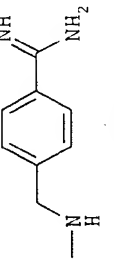
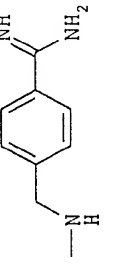
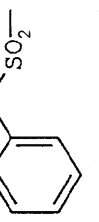
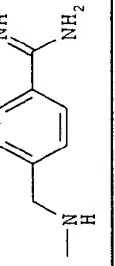
N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
5		nBu			135-140	+ 5,0° (c=0,2; méthanol)
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	nBu			210	+ 2,25° (c=0,35 méthanol)
7		-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			130	- 2° (c=0,2 méthanol)
8		nBu			125	+ 10° (c=0,2 méthanol)
9		nBu			180	+ 3,8° (c=0,18 méthanol)
10		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			120	- 2,3° (c=0,35 méthanol)
11	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub>	nBu	-CH <sub>2</sub> -CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		203-206	non déterminé

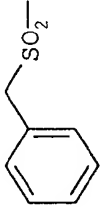
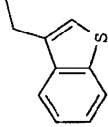
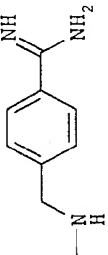
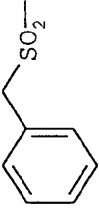
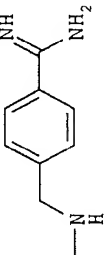
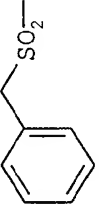
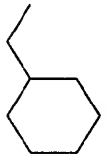
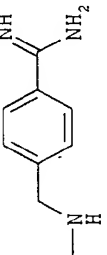
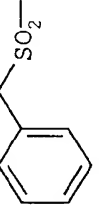
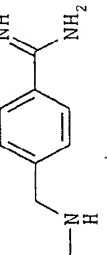
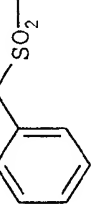
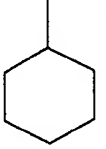
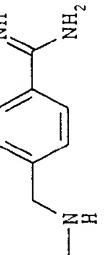
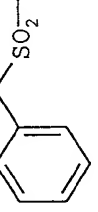
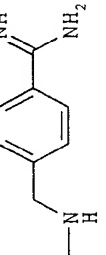
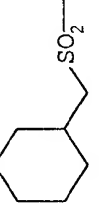
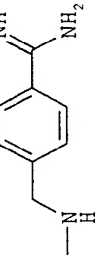
N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
12		nBu			165	+ 20° (c=0,25; méthanol)
13		nBu			166	+ 13° (c=0,18 méthanol)
14		-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		110	+ 26,5° (c=0,2 méthanol)
15		nPr	-CH <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		120 (dec)	+ 28° (c=0,1 méthanol)
16		-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	tBu		85	+ 2° (c=0,17 méthanol)
17		nBu			155	+ 17° (c=0,2 méthanol)
18		nBu			132	+ 4,5° (c=0,2 méthanol)

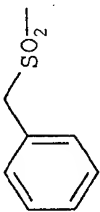
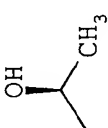
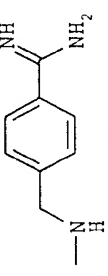
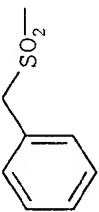
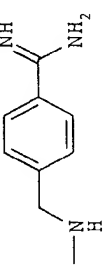
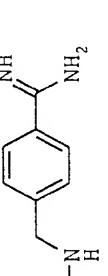
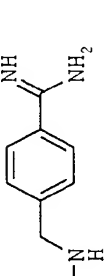
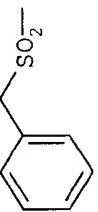
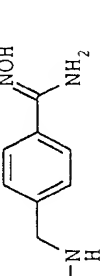
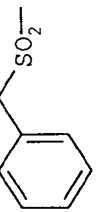
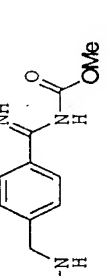
N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
19		nBu	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		163	non déterminé
20		nBu			192*	+ 5, 2° (c=0, 135 méthanol)
21	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			130	- 1° (c=0, 2 méthanol)
22		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			120	+ 8° (c=0, 3 méthanol)
23		nBu			164 (dec)	+ 14° (c=0, 45 méthanol)
24		-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		115	non déterminé
25	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		78	non déterminé

N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
26	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	nBu			165	- 22, 5° (c=0, 2; méthanol)
27		-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			125	- 5, 77° (c=0, 225 méthanol)
28		nBu			163 (dec)	- 7° (c=0, 1 méthanol)
29	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	nBu			170 (dec)	- 3° (c=0, 1 méthanol)
30	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			-	- 21° (c=0, 1 méthanol)
31		nBu	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		150	+ 28, 5° (c=0, 2 méthanol)
32	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			110	- 13, 5° (c=0, 2 méthanol)



N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F(°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
33		nBu			110-115	+ 16° (c=0,25; méthanol)
34		-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		110	+ 1° (c=0,2 méthanol)
35		nBu	-CH <sub>3</sub>		140	+ 32° (c=0,175 méthanol)
36		nBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>		178* (dec)	+ 14° (c=0,5 méthanol)
37		nBu			150*	- 6° (c=0,2 méthanol)
38	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	nBu	tBu		174 (dec)	- 4,6° (c=0,35 méthanol)
39		-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		110	+ 17,5° (c=0,2 méthanol)

N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
40		nBu			149	+ 9, 6° (c=0, 25 méthanol)
41		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		160	+ 25° (c=0, 1 méthanol)
42			-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		141	+ 12° (c=0, 2 méthanol)
43		nBu	tBu		182	- 19° (c=0, 2 méthanol)
44			-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		140	+ 13° (c=0, 1 méthanol)
45		-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		210	+ 25° (c=0, 2 méthanol)
46		nBu	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		156	+ 8, 9° (c=0, 225 méthanol)

N°	Q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	F (°C) (HCl)	[α] <sub>D</sub>
47			-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		253 (dec)	+ 22° (c=0,2; méthanol)
48		nBu	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		110	+ 25,5° (c=0,2 méthanol)
49	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	tBu		152 (dec)	-13° (c=0,125 méthanol)
50	CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	tBu		157	-30° (c=0,2 méthanol)
51		nBu	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		198 (base)	+15,8° (c=0,12 méthanol)
52		nBu	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		208 (base)	+16,5° (c=0,2 méthanol)

Dans le tableau

-  $[\alpha]_D$  désigne le pouvoir rotatoire.

Tous les composés du tableau sont optiquement purs, de configuration (S) sur le carbone portant  $R_1$  et (R) sur le  
5 carbone portant  $R_2$ .

- "dec" signifie que le composé se décompose à son point de fusion.

- "tBu" représente le groupe *tert*-butyle (ou 1,1-diméthyléthyle).

10 - "nBu" représente le groupe butyle linéaire.

- "nPr" représente le groupe propyle linéaire.

Tous ces composés se présentent sous forme de chlorhydrate, sauf les composés marqués par \* qui sont des dichlorhydrates ou des composés marqués "base" qui ne sont  
15 pas salifiés.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme  
20 substances actives en thérapeutique.

Les composés de l'invention ont été soumis en particulier à un test d'inhibition du facteur de coagulation VII/VIIa (facteur VII/VIIa).

25

### **Test Ki VII**

#### **Principe du test Ki Facteur VIIa**

Ce test a pour but de mesurer l'activité amidolytique du  
30 complexe Facteur VIIa/Facteur Tissulaire sur un substrat chromogénique en présence de concentrations variables de l'inhibiteur testé. Un composé est dit inhibiteur compétitif s'il augmente le  $K_m$  du Facteur VIIa pour son substrat c'est à dire qu'il diminue l'affinité du Facteur  
35 VIIa pour son substrat.

Cette activité amidolytique du Facteur VIIa (FVIIa), testé à une concentration, est mesurée de façon cinétique (calcul de la vitesse) en déterminant le clivage du substrat (deux

concentrations testées) au cours du temps à l'aide d'un lecteur de microplaque qui détermine la libération de para-nitroaniline en mesurant l'absorbance à 405 nm. Le composé est testé à 7 concentrations.

5

La détermination du  $K_i$  est faite selon la méthode de Dixon dans laquelle on trace  $1/v$  en fonction de la concentration du composé et pour chaque concentration de substrat (S1 et S2).

- 10 Le point d'intersection des droites de régression linéaire projeté sur l'axe des x détermine la concentration d'inhibiteur correspondant à  $-K_i$ .

### Protocole

- 15 Le Facteur VIIa utilisé est humain recombinant (produit dans des cellules CHO). Le Facteur Tissulaire (FT) est humain recombinant (produit dans E. Coli) et correspond à la partie soluble extracellulaire (acides aminés 1 à 219). Les complexes FVIIa/Facteur Tissulaire sont préalablement
- 20 formés en incubant le Facteur VIIa et le Facteur Tissulaire dans un rapport de concentration molaire de 1/5 en présence de chlorure de calcium à 5 mM et utilisé à la concentration finale de 3,75 nM de FVIIa en présence de 18,75 nM de FT.
- 25 On utilise un tampon TBSA : Tris 50 mM pH7,5, chlorure de sodium 100 mM, BSA 0,1% ; un complexe FVIIa/FT à 3,75 nM/18,75 nM en tampon TBSA + chlorure de calcium à 5 mM ; un substrat chromogénique CBS-3447 (HD-CHG-But-Arg-pNA) à 0,66 et 2,64 mM. Les composés sont mis en solution à
- 30 1 mM pour être testés.

Les réactifs sont déposés dans les godets dans l'ordre suivant (sans incubation; concentrations finales) : composé (aux 7 concentrations + un témoin) puis substrat

- 35 (S1=0,66 mM et S2= 2,64 mM) puis complexe FVIIa/FT (3,75 nM/18,75 nM), les volumes respectifs des godets étant 25  $\mu$ l, 50  $\mu$ l et 25  $\mu$ l.

Les  $K_i$  des composés de l'invention sont de préférence

inférieurs à 1  $\mu$ M.

Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'une étude de leur activité antithrombotique.

5

Test antithrombotique in vivo

### **Principe du test**

La formation d'un thrombus FT-dépendant chez le Rat ou le  
10 Cobaye est obtenu par la mise en place d'un shunt artérioveineux dans lequel est inséré un fil de coton imprégné de thromboplastine (Facteur Tissulaire : FT).

### **Protocole**

15 On anesthésie le Rat, (Sprague Dawley), ou le Cobaye (Hartley), d'un poids moyen de 300-350 g au pentobarbital de sodium (60 mg/kg ip). Une veine fémorale (Rat) ou la veine jugulaire droite (Cobaye) est canulée pour les injections intra-veineuses tandis que la veine jugulaire  
20 gauche et l'artère carotide droite sont canulées à l'aide d'un cathéter rempli de soluté physiologique à 0,9 % pour la constitution du shunt. Cinq minutes après l'administration intra-veineuse de plusieurs doses de composé (groupes traités) ou de son solvant (groupe  
25 témoin), le shunt est assemblé en connectant les deux cathéters à l'aide d'un tube de plastique souple de 3 mm de diamètre intérieur et de 6 cm de long contenant un fil de coton imprégné de thromboplastine. La circulation sanguine est rétablie pendant 5 min (Rat) ou 10 min (Cobaye). Le  
30 shunt est alors retiré et le fil de coton associé au thrombus est prélevé et immédiatement pesé.

### **Expression des résultats**

Les moyennes ( $\pm$  ESM) des poids de thrombi dans les  
35 différents groupes sont déterminées. Les pourcentages de diminution du poids de thrombus pour chaque groupe traité, comparativement au groupe témoin, sont calculés afin de déterminer une  $DA_{50}$ , dose de composé inhibant de 50 % le poids de thrombus chez les animaux témoins.

Les DA<sub>50</sub> des composés de l'invention sont de préférence inférieurs à 5 mg/kg.

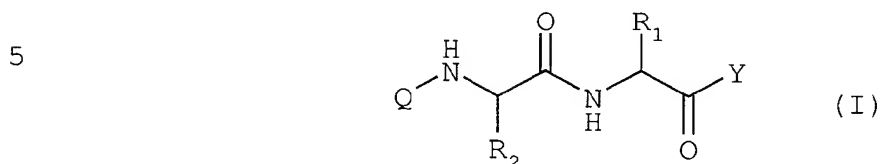
- 5 Les résultats de ces essais biologiques ont montré que les composés de l'invention présentent des propriétés inhibitrices du facteur VII/facteur VIIa.

A ce titre, ils peuvent être utilisés dans le traitement et  
10 la prévention de diverses formes de pathologie impliquant le facteur VII/facteur VIIa et la cascade de coagulation. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de la thrombose veineuse, artérielle ou coronaire, la coagulation intravasculaire disséminée, la resténose après  
15 angioplastie, l'hypercoagulabilité oncologique, la fibrillation atrale, l'embolisme pulmonaire, l'oedème, l'inflammation ou la fibrose pulmonaire, le choc septique, le traitement post-pontage cardiaque, la prévention de la reocclusion aggravée suite à une thrombose ou en  
20 prophylaxie pour l'angore instable.

A cet effet, ces composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes forme convenant à une administration orale,  
25 parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, gélules, dragées, capsules, suspensions, solutions buvables ou solutions injectables et dosés pour permettre une administration de 0,1 mg à 1 g par jour, en une ou plusieurs prises.  
30 Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique et oculaire.

## Revendications

1. Composé de formule générale (I)



dans laquelle,

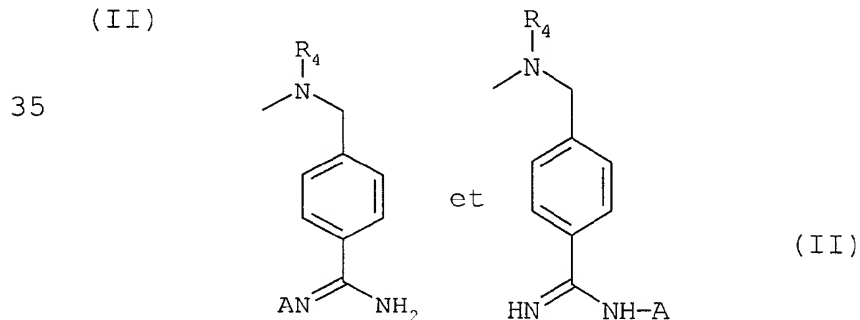
$R_1$  représente

- 10 soit un groupe  $(C_1-C_7)$ alkyle pouvant être substitué par un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle,  
 soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,  
 soit un groupe  $-(CH_2)_n-X-R_3$  où  $R_3$  représente un groupe  
 15  $(C_1-C_3)$ alkyle,  $n$  est égal à 1, 2 ou 3 et  $X$  représente un atome de soufre ou d'oxygène,

$R_2$  représente

- soit un groupe  $(C_1-C_7)$ alkyle pouvant être substitué par  
 20 un groupe amino, un groupe  $-COOH$ , un groupe hydroxyle ou un groupe trifluorométhyle,  
 soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,  
 soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle,  
 25 pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alcoxy,  
 soit un groupe carbocyclique ou un groupe  
 30 hétérocyclique,

$Y$  est représenté par les deux formes tautomères de formule (II)





où

A représente

soit un atome d'hydrogène

5 soit un groupe  $\text{NH}_2$ ,

soit un groupe  $\text{OH}$ ,

soit un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ ,

soit un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxycarbone}$ ,

10  $\text{R}_4$  représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe méthyle,

et Q représente un groupe  $\text{R}_5\text{-SO}_2\text{-}$

15 où  $\text{R}_5$  représente

soit un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyle}$ ,

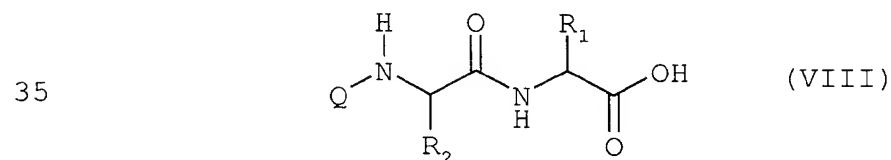
soit un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le  
groupe phényle par un groupe méthoxy

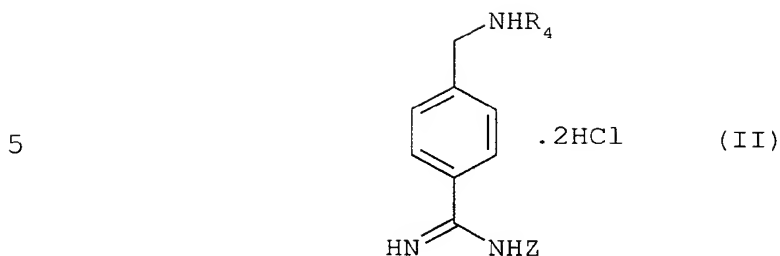
20 soit un groupe  $\text{B-(CH}_2)_p\text{-SO}_2\text{-}$ , où B peut être une groupe  
 $\text{-COOH}$  ou  $\text{-CF}_3$  et p peut varier de 1 à 3, leurs  
énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ainsi  
que leurs sels.

25 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  
le carbone qui porte  $\text{R}_1$  est de configuration absolue (S),  
et le carbone qui porte  $\text{R}_2$  est de configuration absolue  
(R).

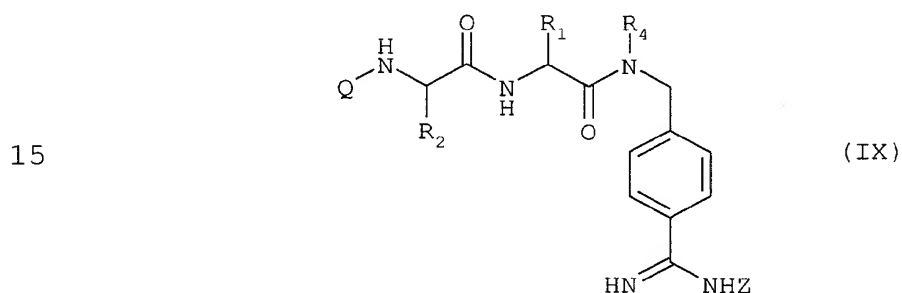
30 3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon  
la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait  
réagir un composé de formule (VIII)



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , et Q sont tels que définis dans la  
revendication 1, avec un composé de formule (II)



10 dans laquelle  $R_4$  est tel que défini dans la revendication 1 et Z est un groupement protecteur, pour obtenir un composé de formule (IX)

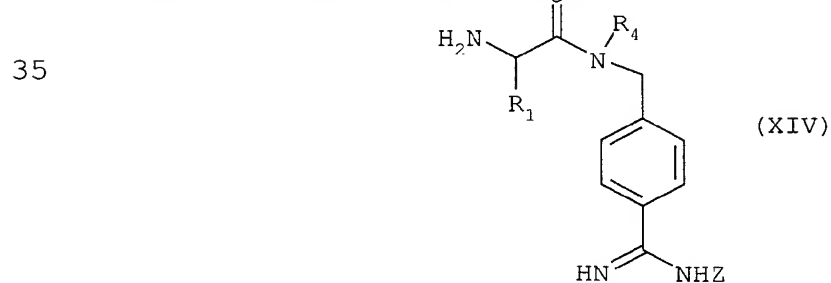


20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , Q et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1 et Z est tel que défini dans la formule (II), que l'on fait réagir avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH ou bien que l'on hydrogénolyse par la suite pour

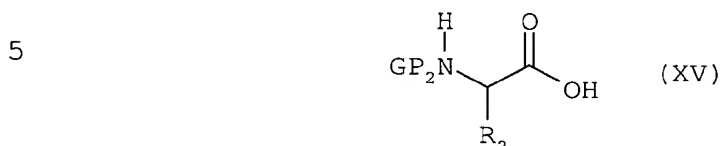
25 obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe H, que l'on fait éventuellement réagir avec un chloroformiate de  $(C_1-C_6)$ alkyle en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyle.

30

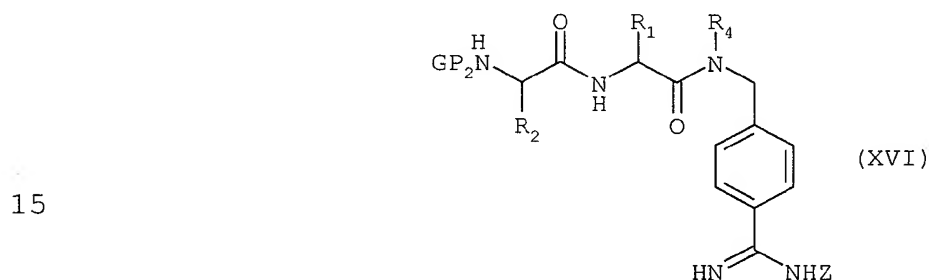
4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XIV)



dans laquelle  $R_1$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1 et Z est un groupement protecteur avec un composé de formule (XV)



dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la revendication 1 et  $\text{GP}_2$  est un groupement protecteur orthogonal pour obtenir un composé de formule (XVI)



20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1 et Z et  $\text{GP}_2$  sont tels que définis respectivement dans les formules (XIV) et (XV), que l'on déprotège puis sur lequel on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule  $\text{Q-Cl}$ , dans laquelle Q est tel que

25 défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (IX) tel que défini dans la revendication 3, que l'on déprotège enfin par hydrogénolyse.

5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1 ou 2.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/00696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L ET AL) 6 January 1998 (1998-01-06) column 2 -column 4 column 22; example 24 claims 1,4,5 column 12 -column 14 ---	1-6
A	US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET AL) 1 October 1996 (1996-10-01) ---	
A	EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 August 1995 (1995-08-30) page 15-20 ---	
A	EP 0 601 459 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 15 June 1994 (1994-06-15) claims ---	
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2000

Date of mailing of the international search report

26/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervigni, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/00696

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 593 813 A (SANOFI SA) 7 August 1987 (1987-08-07) -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00696

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5705487	A	06-01-1998	AU 684918 B	08-01-1998
			AU 1975295 A	18-09-1995
			BR 9506979 A	18-11-1997
			CA 2183464 A	09-08-1995
			CN 1147205 A	09-04-1997
			CZ 9602584 A	11-06-1997
			EP 0672658 A	20-09-1995
			FI 963451 A	03-09-1996
			HU 76330 A	28-08-1997
			JP 9509937 T	07-10-1997
			NO 963684 A	28-10-1996
			NZ 282588 A	19-12-1997
			PL 320637 A	13-10-1997
			WO 9523609 A	08-09-1995
			US 5726159 A	10-03-1998
			US 5707966 A	13-01-1998
			US 5914319 A	22-06-1999
			US 5710130 A	20-01-1998
US 5561146	A	01-10-1996	AU 2162095 A	21-12-1995
			CA 2151412 A	11-12-1995
			EP 0686642 A	13-12-1995
			JP 8053492 A	27-02-1996
EP 0669317	A	30-08-1995	AU 1025795 A	03-08-1995
			CA 2140598 A	28-07-1995
			CN 1121068 A	24-04-1996
			FI 950309 A	28-07-1995
			HU 72062 A	28-03-1996
			JP 7252217 A	03-10-1995
			NO 950297 A	28-07-1995
			NZ 270395 A	24-06-1997
			US 5744487 A	28-04-1998
			ZA 9500631 A	05-10-1995
EP 0601459	A	15-06-1994	AU 675981 B	27-02-1997
			AU 5208193 A	16-06-1994
			CA 2110464 A	03-06-1994
			JP 6211894 A	02-08-1994
			US 5583146 A	10-12-1996
			US 5741792 A	21-04-1998
			US 5741799 A	21-04-1998
FR 2593813	A	07-08-1987	AT 56429 T	15-09-1990
			CA 1312703 A	12-01-1993
			DE 3764828 D	18-10-1990
			EP 0236164 A	09-09-1987
			JP 62240657 A	21-10-1987
			PT 84171 A,B	01-02-1987
			US 4791102 A	13-12-1988

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 00/00696

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07K5/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L ET AL) 6 janvier 1998 (1998-01-06) colonne 2 -colonne 4 colonne 22; exemple 24 revendications 1,4,5 colonne 12 -colonne 14 ---	1-6
A	US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET AL) 1 octobre 1996 (1996-10-01) ---	
A	EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 août 1995 (1995-08-30) page 15-20 ---	
A	EP 0 601 459 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 15 juin 1994 (1994-06-15) revendications ---	
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 juin 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cervigni, S

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 00/00696

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités. avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 593 813 A (SANOFI SA) 7 août 1987 (1987-08-07) -----	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De : de Internationale No

PCT/FR 00/00696

Document breveté cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5705487 A	06-01-1998	AU 684918 B	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A	09-08-1995
		CN 1147205 A	09-04-1997
		CZ 9602584 A	11-06-1997
		EP 0672658 A	20-09-1995
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A	28-08-1997
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A	13-10-1997
		WO 9523609 A	08-09-1995
		US 5726159 A	10-03-1998
		US 5707966 A	13-01-1998
		US 5914319 A	22-06-1999
		US 5710130 A	20-01-1998
US 5561146 A	01-10-1996	AU 2162095 A	21-12-1995
		CA 2151412 A	11-12-1995
		EP 0686642 A	13-12-1995
		JP 8053492 A	27-02-1996
EP 0669317 A	30-08-1995	AU 1025795 A	03-08-1995
		CA 2140598 A	28-07-1995
		CN 1121068 A	24-04-1996
		FI 950309 A	28-07-1995
		HU 72062 A	28-03-1996
		JP 7252217 A	03-10-1995
		NO 950297 A	28-07-1995
		NZ 270395 A	24-06-1997
		US 5744487 A	28-04-1998
		ZA 9500631 A	05-10-1995
EP 0601459 A	15-06-1994	AU 675981 B	27-02-1997
		AU 5208193 A	16-06-1994
		CA 2110464 A	03-06-1994
		JP 6211894 A	02-08-1994
		US 5583146 A	10-12-1996
		US 5741792 A	21-04-1998
		US 5741799 A	21-04-1998
FR 2593813 A	07-08-1987	AT 56429 T	15-09-1990
		CA 1312703 A	12-01-1993
		DE 3764828 D	18-10-1990
		EP 0236164 A	09-09-1987
		JP 62240657 A	21-10-1987
		PT 84171 A,B	01-02-1987
		US 4791102 A	13-12-1988